

Patent number: JP2001055335
Publication date: 2001-02-27
Inventor: SATO TOSHIO; MIZUSHIMA YUTAKA; KOSAKA YASUO
Applicant: SATO TOSHIO;; LTT KENKYUSHO:KK;; BUI TEK KU:KK
Classification:
- international: A61K31/722; A61K35/60; A61P37/08
- european:
Application number: JP19990231048 19990818
Priority number(s):

View INPADOC patent family

Also Published : |US2001001788 (A1)

Abstract of JP2001055335

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an allergic dermatitis-treating medicine which exhibits a persistent antihistaminic action for a long time and scarcely has a systemic side effect by including a natural polymer.

SOLUTION: This allergic dermatitis-treating medicine contains the aqueous solution of a natural polymer, such as chitosan, which has an antihistaminic action and an antiallergic action. The natural polymer is preferably squid chitosan having a degree of deacetylation of $\geq 75\%$. The medicine can be used in the form of a lotion or the like, and is useful for treating atopic dermatitis, diaper rash, allergic dermatitis, pollinosis, and so on.

Claims of correspondent: **US2001001788**

What is claimed is:

1. A therapeutic composition for allergic dermatitis comprising an aqueous solution of a naturally occurring macromolecular substance which exhibits anti-histaminic activity and anti-allergic activity.
2. A therapeutic composition for allergic dermatitis as described in claim 1, wherein the aqueous solution of a naturally occurring macromolecular substance is an aqueous solution of chitosan.
3. A therapeutic composition for allergic dermatitis as described in claim 2, wherein the aqueous solution of chitosan has a pH which is substantially neutral.
4. A therapeutic composition for allergic dermatitis as described in claim 2, wherein the chitosan is squid chitosan.
5. A therapeutic composition for allergic dermatitis as described in claim 3, wherein the chitosan is squid chitosan.
6. A therapeutic composition for allergic dermatitis as described in claim 4, wherein the squid chitosan has a percent deacetylation of 75% or more.
7. A therapeutic composition for allergic dermatitis as described in claim 5, wherein the squid chitosan has a percent deacetylation of 75% or more.
8. A method for treating allergic dermatitis which comprises applying an effective amount of a composition as recited in

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-55335

(P2001-55335A)

(43) 公開日 平成13年2月27日 (2001. 2. 27)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-コード (参考)
A 6 1 K 31/722		A 6 1 K 31/722	4 C 0 8 6
35/60		35/60	4 C 0 8 7
A 6 1 P 37/08		A 6 1 P 37/08	4 C 0 9 0
// C 0 8 B 37/08		C 0 8 B 37/08	A

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平11-231048
 (22) 出願日 平成11年8月18日 (1999. 8. 18)

(71) 出願人 593200766
 佐藤 利夫
 徳島県徳島市丈六町長尾57番3号
 (71) 出願人 391043055
 株式会社エルティーティー研究所
 東京都千代田区永田町1-11-28
 (71) 出願人 599046715
 株式会社ブイテック
 千葉県松戸市千駄堀1484-23
 (72) 発明者 佐藤 利夫
 徳島県徳島市丈六町長尾57番3号
 (74) 代理人 100096758
 弁理士 高橋 剛

最終頁に続く

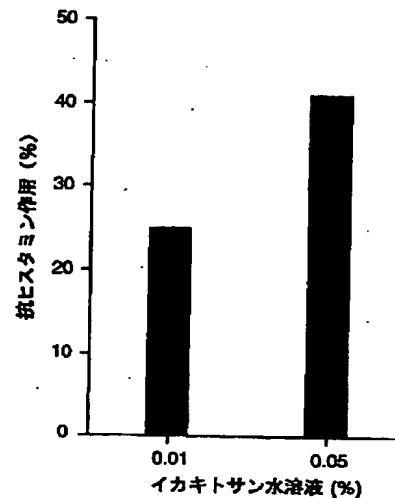
(54) 【発明の名称】 アレルギー性皮膚疾患治療剤

(57) 【要約】

【課題】 副作用のほとんどないアトピーに代表されアレルギー性皮膚疾患治療剤を提供すること。

【解決手段】 抗ヒスタミン作用および抗アレルギー作用を有する天然高分子物質の水溶液からなる。

モルモット腸管を用いたヒスタミン収縮に対する抑制作用



【特許請求の範囲】

【請求項1】抗ヒスタミン作用および抗アレルギー作用を有する天然高分子物質の水溶液からなるアレルギー性皮膚疾患治療剤。

【請求項2】前記天然高分子物質がキトサンであることを特徴とする請求項1記載のアレルギー性皮膚疾患治療剤。

【請求項3】前記天然高分子物質がキトサンの中性域水溶液であることを特徴とする請求項1又は2記載のアレルギー性皮膚疾患治療剤。

【請求項4】前記天然高分子物質がイカキトサンであることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載のアレルギー性皮膚疾患治療剤。

【請求項5】前記天然高分子物質が脱アセチル化率75%以上のイカキトサンからなることを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載のアレルギー性皮膚疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は天然高分子物質からなるアレルギー性皮膚疾患治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】近時、アトピー性皮膚炎に代表されるアレルギー性皮膚炎は乳幼児のみならず成人においても増加している。これらアレルギー性皮膚炎の原因は必ずしも単一なものではなく、抗原の多様性、免疫応答の個人差などにより多元化している。特にアトピー性皮膚炎は増加の一途をたどっており青少年の生活の質（QOL）を著しく悪化させている。これらアトピー性皮膚炎や花粉症に対する従来の医療技術は次の3点に要約される。

【0003】ステロイド軟膏製剤の使用

最も確実な治療効果をもたらすものとして使用される第一選択薬であるが、反面副作用も強く皮膚や粘膜の脆弱化をもたらすなど患者にも認識され、これの使用を敬遠する人が増えている。

【0004】ヒスタミン遊離阻害剤の利用

本病態の最大の原因とされるヒスタミンの皮膚における遊離を抑制しようとするもので、トラニスト（商品名：リザベン）が代表的なものである。しかし、この系統の薬剤の効力は弱く、繁用されていない。

【0005】抗ヒスタミン作用薬剤の利用

アトピー、花粉症の最大の原因であるヒスタミンの作用を抑制する薬剤である。特に繁用されているものは、抗ヒスタミン作用とヒスタミン遊離阻害作用を併せ持つ薬剤である。この系統の薬剤はアトピー、花粉症治療の主流をなしているが、ステロイド剤ほどではないがかなり重篤な副作用が知られている。その主なものは眠気や頭痛、流涎（よだれ）などの中枢作用で、これは血中に吸収される薬剤の特性でもある。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】そこで、本発明は副作用のほとんどないアトピーに代表されるアレルギー性皮膚疾患治療剤を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者の一人である佐藤利夫らは、既にキトサンの中性域における水溶化に成功している（特開平9-110634）。この文献には、キトサンは酸性領域では水に溶解するが、中性域では殆ど溶解しないこと、生理活性を発揮する条件は殆どが中性域であり、生理活性を期待してキトサンを使用する場合水溶性にすることは極めて重要な条件であることが示されており、彼等はイカキトサンが有機酸緩衝液において一定の条件で水溶化することを発見し、キトサンの保湿性を利用した皮膚保護剤、即ちキトサンが本来保有する保湿性を有するとともに、皮膚に適用したときに刺激感がなく極めて使用感が良く、またアレルギーを発症させない皮膚保護剤を発明したことが記載されている。

【0008】この皮膚保護剤の製造例は前記文献に記載されているがアレルギー性皮膚炎の患部に塗布するにはローションが好適なのでローションの製造例を前記文献より下記の如く示す。

【0009】ローション1：グルタミン酸0.5gを温水100mlに溶解し、これにイカキトサン（脱アセチル化率91%）1gを溶解させた。この溶液に攪拌しながら1規定水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを5.75としてローション（粘度250CP、20℃）を製した。

【0010】ローション2：乳酸ナトリウム0.3gを水100mlに溶解し、これにイカキトサン（脱アセチル化率91%）1gを分散させた。該分散液に攪拌しながら乳酸を滴下してpHを5.75に調節したのち、さらに攪拌を続けてキトサンを溶解させローション（粘度280CP、20℃）を製した。

【0011】ローション3：0.3Mグリコール酸緩衝液（pH5.60）100mlにイカキトサン（脱アセチル化率91%）1gを加え攪拌、溶解させてローション（粘度320CP、20℃）を製した。

【0012】しかして本発明者等は鋭意研究の結果、このキトサンの中性域水溶液が抗ヒスタミン作用と抗アレルギー作用を有することを発見した。天然高分子の中に抗ヒスタミン作用を有する物質は本発明者等が発見する迄発見されていなかった。キトサン水溶液を皮膚あるいは粘膜に適用した場合、キトサン自身は分子量数十万の高分子であるから、血中へ吸収されることは殆どない。従って、キトサン分子はヒスタミンが遊離している皮膚あるいは粘膜組織中に留まり長時間持続性の抗ヒスタミン作用を示すのみでなく、従来から使用されている上記の抗ヒスタミン作用薬剤がもつ全身性の副作用が殆どないということ、さらに、ステロイドのような副作用もないということである。これは、アトピーに代表され

るアレルギー性皮膚疾患治療剤として医療上極めて有用な治療手段になるものである。

【0013】以下本発明の抗ヒスタミン作用の実験例及びラットを用いた抗アレルギー作用の実験例を示す。

【0014】抗ヒスタミン作用実験例

実験方法

キトサン溶液の調整：L-グルタミン酸ナトリウム1.0gを水47.0gに溶解し、これを1.0gのキトサン粉末に加えて、懸濁液を調整した。ここに、別に調整したL-グルタミン酸0.5gを水50.0gに溶解した液を徐々に加え、キトサン溶液（1%）を調整した。

キトサン・サンプル：実験にはキトサン・サンプル1（脱アセチル化率99%）およびキトサン・サンプル2（脱アセチル化率87%）、陽性対照としてジフェンヒドラミンを用いた。

モルモット摘出回腸のヒスタミンによる収縮反応に対する作用：ハートレイ系雄性モルモット（体重300~400g）を24時間絶食後、撲殺し、直ちに回腸を摘出した。摘出した回腸はTyrode液を満たしたバットにて保存した。回腸を1~1.5cmの長さに切断し、10mlのTyrode液を満たしたMagunus槽中に懸垂した。槽内には混合ガ*

キトサン・サンプル1（脱アセチル化率99%）	6.94
キトサン・サンプル2（脱アセチル化率87%）	6.53
ジフェンヒドラミン	7.43

キトサンの抗ヒスタミン作用はジフェンヒドラミンの5分の1から10分の1であり、脱アセチル化率が高いもの程強いことが示された。又モルモット腸管を用いたヒスタミン収縮に対する抑制作用を図1に示す。

【0015】ラットを用いた抗アレルギー作用の実験例

実験方法

試料溶液の調整：L-グルタミン酸ナトリウム1.0gを水47.0gに溶解し、これを1.0gのキトサン粉末に加えて懸濁液を調整した。これに既に調整したL-グルタミン酸0.5gを水50.0gに溶解した液を徐々に加えキトサン溶液1%を調整した。

キトサン・サンプル：実験にはイカキトサン（脱アセチル87%）および陽性対照としてトラニラストを用いた。

ラット背部皮膚を用いたPCA反応の抑制作用：実験にはKoda等の方法（Int.Arch.Allergy Appl.Immunol.87,251(1988)）に従った。Wistar系雄性ラット（200~250g）の背部をバリカンで剃毛し抗血清（DNP-IgE）の生理食塩水希釈液0.1mlを皮内投与した。抗血清はあらかじめ48時間Homologous PCAを行い力価を調整したものをを用いた。同時に別の部位に生理食塩水0.1mlを投与し対照とした。48時間後蛋白量で1mgのDNP-BSAを含む5% Evans Blue 生理食塩水を1ml尾静脈より投与した。30分後、ラットを断頭放血死させ、背部皮膚に生じた色素斑を切り取り、漏出した色素量を求めた。すなわち、切り取った皮膚を試験管に入れ、1mol/L KOH1mlを加え37℃で一夜おき皮膚を溶解させ色素を溶出させた。これ

※（95%O₂/5%CO₂）を常時流し続け、温度は37℃を保った。回腸の一端は槽の底に固定し、他端はアイソニックトランスデューサーに接続し、臓器の張力は1gにした。収縮（緩和）の値は入力箱で増幅させ、レコーダーに記録した。回腸はあらかじめMagunus槽中で30分間安定させた後ヒスタミンを用いてトレーニングを行った。すなわち、数種濃度のヒスタミンを槽内に投与し、同じヒスタミン量で収縮率が等しくなり、再現性が得られるまで繰り返した。次に、キトサン溶液0.1mlを槽内に添加した。5分間放置後ヒスタミンを累積投与した。キトサン添加前に緩衝液を0.1ml添加してブランク実験とした。pA₂値は薬理学で一般的に行われている高柳らの方法に従って算出した。ヒスタミントレーニングおよび累積投与：先ず、10⁻⁵g/mlのヒスタミン液0.1mlを作用させ（最終濃度10⁻⁷g/ml）収縮が一定になるまで洗浄と投与を繰り返した後、洗浄した。次に、10⁻⁶g/mlを0.1、0.2、0.3、0.5mlおよび10⁻⁵g/mlを0.1mlと順次濃度の高いヒスタミンを累積投与した。

実験結果

各サンプルのpA₂値（g/μl）は以下の通りであった。

にアセトン-0.6ml/Lリン酸混液9mlを加え攪拌後3000rpmで10分間遠心分離し、その上清の吸光度を620nmで測定し別に作成した検量線で色素量を求めた。検体は抗原投与1時間前に感作部位に0.1ml投与した。検体非投与部位をコントロールとし薬物投与群と比較した。陽性対照のトラニラストは0.2%CMC-NaCl懸濁させラット体重100g当たり0.5ml(100mg/kg)になるように調整し、抗原投与2時間前に経口投与した。

実験結果

1%イカキトサン水溶液の外用塗布によるラット背部皮膚を用いたアレルギー抑制作用は図2に示した。陽性対照のトラニラストの約2倍の抑制効果を示した。

【0016】さらに、このキトサンローションを患者に塗布したことによる実験例（改善例）を下記に示す。

【0017】1. 56歳男性

左手ひじ内側に直径5センチほどの紅斑ができ、皮膚がガサガサになりかゆみが出てきたため、キトサンローションを塗布したところ、かゆみがすぐに無くなり使用感が良かったため、1日4、5回の塗布を続けたところ、3週間で皮膚のガサガサと紅斑が無くなり正常な皮膚に回復した。

【0018】2. 35歳男性

長年、アトピー性皮膚炎のためステロイド剤の塗布を繰り返していたが、皮膚の良い状態から悪くなる初期の段階（かゆみが感じられる初期の段階）でキトサンローションを塗布したところ、皮膚にしみることも無いかゆみが

収まったので、1日4、5回の塗布をつづけた。3、月後にはかゆみがすっかり無くなりステロイド剤を使用しなくとも良くなった。

【0019】3. 10、月乳児

乳児がオムツかぶれのため股の皮膚が真っ赤になり、夜泣きを続けていたのでキトサンローションを就寝前に塗布したところ、その夜はかゆみが収まったせいか夜泣きもせずぐっすりとした。その後1日3回程度塗布を続けたところ1、月ほどで赤みがすっかりなくなり、正常な皮膚に戻った。

【0020】4. 6歳女児

アレルギー皮膚炎により全身に紅斑と強度のかゆみを伴う発疹ができていたため、引っかき傷が絶えず、また夜間の全身のかゆみのため夜中に泣き出すなどの状態であったが、キトサンローションを全身に塗布したところ、すぐにかゆみが収まり夜間もぐっすり眠れるようになった。1日4、5回の塗布を続けたところ、約3、月 *

* 後には発疹の数も激減し、ほとんど正常な状態となった。

【0021】5. 75歳男性

お風呂上りや就寝時に背中などに強いかゆみが出るため睡眠不足に陥った老人男性にキトサンローションを就寝前に塗布したところ、その晩はかゆみを感じることなくぐっすりとした。

【0022】6. 35歳男性

花粉症のため鼻水や鼻のかゆみが続いていたので、綿棒にキトサンローションをしみ込ませ鼻の内側に塗布したところ、かゆみが収まり鼻水の量も激減した。

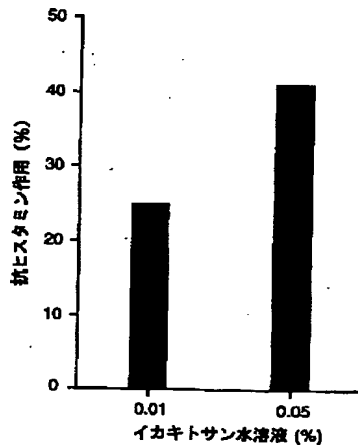
【図面の簡単な説明】

【図1】モルモット腸管を用いたヒスタミン収縮に対する抑制作用を示す図である。

【図2】ラット背部皮膚を用いたアレルギー抑制作用を示す図である。

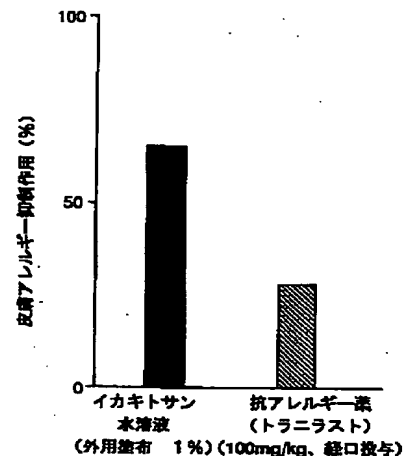
【図1】

モルモット腸管を用いたヒスタミン収縮に対する抑制作用



【図2】

ラット背部皮膚を用いたアレルギー抑制作用



フロントページの続き

(72)発明者 水島 裕
東京都世田谷区梅丘1丁目1番11号
(72)発明者 小坂 康雄
千葉県松戸市千駄堀1484-23

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 EA23 GA17 MA01
MA04 NA14 ZA89 ZB13 ZC45
4C087 AA01 AA02 BB15 CA14 NA14
ZA89 ZB13 ZC45
4C090 AA09 BA47 BB02 BB17 BB36
BB53 BC27 DA23